

DERWENT-ACC-NO: 1992-239900

DERWENT-WEEK: 199229

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Radio-protective drug contg. (-)
epi:gallo:catechin or
(-) epi:gallo:catechin-3-O-gallate - useful for
protecting patients or employees from radiation
injuries

PATENT-ASSIGNEE: YUTOKU YAKUHIN KOGYO KK[YUTON]

PRIORITY-DATA: 1990JP-0287678 (October 24, 1990)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 04164030 A	June 9, 1992	N/A
004 A61K 031/35		

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 04164030A	N/A	1990JP-0287678
October 24, 1990		

INT-CL (IPC): A61K031/35, C07D311/62

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 04164030A

BASIC-ABSTRACT:

Radioprotective drug contains condensed tannin as an effective ingredient.

Pref. the condensed tannin is (-) epigallocatechin (EGC) or (-) epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG).

USE/ADVANTAGE - The drug is used to protect patients or medical employees from radiation injuries. The drug can be applied through oral and parenteral routes and is safe.

In an example, EGC or EGCG is prep'd. by extracting 100g tea leaves with 1 l of acetone soln. for 2 days, concentrating the extd. soln. under reduced

pressure,
sepg. the conc. substance through Sephadex LH-20 (RTM) and then
Diaion HP-201
(RTM) (water-methanol system), concentrating the obtd. fractions and
crystallising against water (3g; EGCG, 1g; EGC).

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: RADIO PROTECT DRUG CONTAIN EPI CATECHIN EPI CATECHIN
GALLATE

USEFUL PROTECT PATIENT EMPLOY RADIATE INJURY

ADDL-INDEXING-TERMS:

CONDENSED TANNIN

DERWENT-CLASS: B02

CPI-CODES: B07-A02;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

D013 D023 D120 G017 G100 H4 H405 H421 H444 H8
J011 J221 M1 M113 M123 M136 M280 M320 M412 M511
M520 M531 M532 M540 M781 M903 M904 P646 P942

Specfic Compounds

07947U 13044U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1992-107836

⑫ 公開特許公報 (A)

平4-164030

⑤Int.Cl.⁵
 A 61 K 31/35
 // C 07 D 311/62

識別記号 ADQ
 庁内整理番号 7475-4C
 6701-4C

④公開 平成4年(1992)6月9日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

④発明の名称 放射線障害防護剤

②特 願 平2-287678

②出 願 平2(1990)10月24日

⑦発明者 尾崎 正若	長崎県西彼杵郡長与町高田郷151-25
⑦発明者 色田 幹雄	東京都文京区小日向2-13-1-101
⑦発明者 内田 真嗣	長崎県長崎市三原町33-113
⑦発明者 赤司 俊博	福岡県福岡市中央区桜坂3-11-20-402
⑦出願人 祐徳薬品工業株式会社	佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1
⑦代理人 弁理士 小堀 益	

明細書

1. 発明の名称 放射線障害防護剤

2. 特許請求の範囲

1. 線合型タンニンを有効成分とする放射線障害防護剤。
2. 線合型タンニンが(-)エピガロカテキン又は(-)エピガロカテキン3-0-ガレートである請求項1記載の放射線障害防護剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、放射線障害防護剤に関するものであって、より詳しくは、放射線による検査・放射線治療を受ける人、放射線を常時取り扱っている人などに生じる放射線障害を防護する安全な防護剤に関する。

〔従来の技術〕

放射線を利用した医療分野における種々の検査は年々進歩し、広く利用されている。

また、放射線治療は悪性腫瘍治療法の一つとして、重要な位置を占めている。放射線発生装置の

進歩とその治療技術の向上により、放射線治療による疾患の治癒率も向上しつつある。このような状況で、放射線治療・診断に従事する人および受ける人は年々増えている。このように、放射線の利用度が増すにつれて、照射に伴う障害の危険性も増加する。例えば、放射線治療における早期障害としては、造血機能障害、消化器障害、皮膚・粘膜に生じる局所的障害などがある。かかる障害を防護できる防護剤を開発できれば、より高線量の照射が可能となり、副作用予防のみならず、放射線治療そのものの進歩にもつながり、意義深いことである。放射線治療では、年数をおいて障害が現れることも近年知られている。なかでも二次的発癌は大きな問題であり、この防護は放射線治療分野における重要課題と言える。

一方、放射線吸収者、原子炉従業者は鉛などを主体とした放射線を遮蔽する衣料を着用しているものの、それでも放射線被爆は深刻であり、当事者の障害のみならず、遺伝的影響による発癌の問題も生じている。例えば、最近、放射性廃棄物の

処理・再生に従事する男性の子供に白血病が多く見られた例が報告された〔W. J. Gardner ら、ブリティッシュ メディカル ジャーナル (Brit. med. J.), 300, 423-429 (1990)〕。

このように放射線障害は長期にわたる問題であることが判り、放射線障害防護剤の重要性はますます増している。

この放射線障害を軽減する防護剤の研究が種々行われている。システアミン [Z. M. Bacq, アクタ ラジオロジカ (Acta Radiologica), 41, 47 (1954)]、MR-2721 [J. W. Yuhas, ラジエーションリサーチ (Radiat. Res.) 54, 222 (1973)]、グルタチオン [永田ら、日本医学放射線学会雑誌, 26, 975 (1966)]などの含硫化合物に防護効果が確認され、また、フェルラ酸関連化合物およびSODが有効との報告がある〔太田ら、薬学雑誌, 104, 793 (1984)、西台ら、日本医学放射線学会雑誌, 40, 983 (1982)〕。更に、各種生薬、漢方薬にも効果があったとの報告がある〔佐藤ら、薬学雑誌, 109, 113 (1989)、王ら、薬学雑誌,

109, 949 (1989)〕。しかし、これらの薬剤は毒性が強いか又は注射剤のみで有効で、経口投与では効果がないか、又は再現性のある効果が得られないなどの問題を有し、放射線障害防護剤に対する社会的要望が強いにもかかわらず、実用的薬剤とはなっていない。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明者らは、先に植物中に含まれる縮合型タンニン化合物が強力なフリーラジカル消去作用を有することを見出し、縮合型タンニンを有効成分とするフリーラジカル消去剤を開発し特許出願をした（特開昭64-25726号公報）。放射線障害は、放射線照射によって生じるフリーラジカルが直接生体膜破壊、ひいてはDNA損傷に及ぶとされている。また、フリーラジカルによって生成した過酸化脂質が、細胞障害を起こす原因の一つとも考えられている。更には、放射線照射による造血機能障害によって免疫能が低下し、感染症が起こりやすい状態に陥る場合もある。このように、放射線が生体に与える影響は様々で照射線量の大小に

よって、また、細胞自身の感受性によっても異なる。このような種々の複雑な原因により生じる放射線障害に対し、従来の防護剤は十分な効果が得られないか、又は極めて毒性が強いか、又は注射剤のみで有効などの問題を有している。したがって、実用上の投与量で十分な効果を有し、低毒性で、しかも経口投与可能な放射線障害防護剤が強く要望されている。

本発明は、この要望に適合した薬剤を提供することを目的とするものである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、副作用が少なく、経口投与可能な放射線障害防護剤を試験探索した。

そのなかで前述したフリーラジカル消去剤としての縮合型タンニンを追試する過程において、このなかの、（-）エピガロカテキン (EGC) および（-）エピガロカテキン3-O-ガレート (EGCG) が経口投与および非経口投与において、①生存率、②肝臓中過酸化脂質の変化、③腸粘膜の組織学的变化において、いずれもすぐれているという新た

な知見を得、さらにその副作用の少ないと確認したうえで、放射線障害防護剤としての本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明によれば、（-）エピガロカテキン (EGC) および（-）エピガロカテキン3-O-ガレート (EGCG) を有効成分とする放射線障害防護剤が提供される。本発明の有効成分である EGC および EGCG はケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレティン (Chem. Pharm. Bull.) 31, 3906 (1983) により製造される公知物質である。

本発明における放射線障害防護剤は、EGC 又は EGCG を通常の医薬品に用いられる担体、補助剤と通常の方法で、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤などの経口剤、あるいは注射剤などの非経口剤として用いることができる。この場合、有効成分の EGC および EGCG の投与量は、症状の程度により適宜増減されるが、通常経口的には 1~200mg、非経口的には 1~50mg 程度が適当である。

EGCG の毒性は、ddy 系雄性マウスを使った急性

毒性試験で経口投与1000mg/kgの場合、一週間経過後何ら異常は認められず、低毒性であった。

EGCの場合も同様の実験で、経口投与5000mg/kgで何ら異常は認められず、非常に低毒性であった。

次に、本発明の有効成分である EGCおよびEGCGの放射線障害防護効果を示す試験例を挙げる。

なお、試験例において使用したEGC およびEGCGは次の方法により製造した。

茶葉100gより50%アセトン水溶液(1L)中で2日間静置抽出後、抽出液を減圧濃縮した。得られた濃縮物をSephadex LH-20(ファルマシア社)、次いでDialion HP-20(三菱化成社)にて、水-メタノール系でカラムクロマトグラフィーを行い、EGC分画およびEGCG分画を得た。

得られた分画をそれぞれ減圧濃縮後水で結晶化し、それぞれ無色針状晶(3g:EGCG, 1g:EGC)を得た。

実験例1(生存率)

1群10匹よりなるICR系雄性マウス(10週令

飲用水として摂取させた。

結果を第2表に示した。

第2表

群	30日後生存率	平均生存日数(日)
対照群	0% (0/10)	11.3 ± 0.78
EGCG投与群	20% (2/10)	18.4 ± 2.14

実験例1より、EGCGを投与することによりマウスの30日後生存率を改善し、また、平均生存日数も改善した。

実験例2では吸収線量を上げたが、前投与期間を延長することにより、平均生存日数を大幅に改善した。

このことにより、EGCGが放射線障害防護効果を持つことは明らかとなった。

実験例3(肝臓中過酸化脂質)

1群5匹よりなるddY系雄性マウス(10週令体重30~45g)に10Gy(吸収線量)のX線を全身照射し(東芝KXC-19-7)、照射3日後に屠殺し、肝臓中の過酸化脂質を測定し、EGCGの効果を検討した。過酸化脂質は、チオバルビツール法にて測

体重33~42g)に7.5Gy(吸収線量)のX線を全身照射し(東芝KXC-19-7)、30日生存率を観察し、EGCGの効果を検討した。EGCGは照射1日前より死亡時まで0.002%水溶液を飲用水として自由摂取させた。摂取量より計算された投与量は、平均3.2mg/kg/dayであった。対照群には、蒸留水を飲用水として摂取させた。

結果を第1表に示した。

第1表

群	30日後生存率	平均生存日数(日)
対照群	10% (1/10)	17.1 ± 1.6
EGCG投与群	40% (4/10)	20.4 ± 2.7

実験例2(生存率)

1群10匹よりなるICR系雄性マウス(10週令体重33~42g)に8Gy(吸収線量)のX線を全身照射し(東芝KXC-19-7)、30日生存率を観察し、EGCGの効果を検討した。EGCGは照射30日前より死亡時まで0.002%水溶液を飲用水として自由摂取させた。摂取量より計算された投与量は、平均3.2mg/kg/dayであった。対照群には蒸留水を

飲用水として摂取させた。EGCGは照射30日前より屠殺時まで0.002%水溶液を飲用水として自由摂取させた。摂取量より計算された投与量は、平均3.2mg/kg/dayであった。対照群には、蒸留水を飲用水として摂取させた。

結果を第3表に示した。

第3表

群	肝臓中の過酸化脂質(n mole/g tissue)
非照射群	102 ± 2.7
対照群(10Gy)	199 ± 18.5
EGCG投与群	128 ± 11.3

実験例3より、放射線照射により上昇した肝臓中の過酸化脂質をEGCG投与により統計学的に有意に抑制し、EGCGには放射線防護効果があることが明らかに示された。また、EGCGが示す放射線防護効果はラジカルスキャベンジャーとして作用した可能性が示された。

実験例4(肝臓中過酸化脂質)

1群5匹よりなるddY系雄性マウス(10週令

体重30~45 g)に10Gy(吸収線量)のX線を全身照射し(東芝KXC-19-7)、照射3日後に屠殺し、肝臓中の過酸化脂質を測定し、EGCの効果を検討した。過酸化脂質は、チオバルビツール法にて測定した。EGCは照射30日前より屠殺時まで0.01および0.05%水溶液を飲用水として自由摂取させた。摂取量より計算された投与量は、それぞれ平均15.0 mg/kg/dayおよび75.0 mg/kg/dayであった。

対照群には、蒸留水を飲用水として摂取させた。

結果を第4表に示した。

第4表

群	肝臓中の過酸化脂質(n mole/g tissue)
非照射群	187.5 ± 30.0
対照群(10Gy)	485.0 ± 131.7
EGC投与群(0.01%)	329.0 ± 59.2
EGC投与群(0.05%)	264.2 ± 38.3

実験例4より、放射線照射により上昇した肝臓中の過酸化脂質をEGC投与により抑制し、EGCには放射線防護効果があることが明らかにされた。

第5表

群	クリプト50個当たりの apoptosis数	クリプト50個当たりの mitosis数
非照射群	1.3 ± 0.7	28.3 ± 3.3
対照群(2Gy)	71.0 ± 8.6	9.0 ± 1.3
EGCG投与群(2Gy)	33.8 ± 3.6	16.7 ± 2.4

* p < 0.05, ** p < 0.01

実験例5より、放射線照射によるapoptosisの増加およびmitosisの減少をEGCG投与により抑制した。このことより、EGCGに放射線障害防護効果があることが示された。

実験例6(毒性試験)

ddy系雄性マウス(5週令 体重25g)10匹にEGCGを1000mg/kg経口投与し、一週間観察したが、死亡例はなく低毒性であった。

次に処方例を挙げる。

処方例1

EGCG	50 g
乳糖	300 g
酒石酸	10 g

実験例5(腸粘膜)

1群3匹よりなるddy系雄性マウス(5週令 体重20~25g)に2.0Gy(吸収線量)のX線を全身照射し(東芝KXC-19-7)、照射2時間後に屠殺して小腸を摘出した。小腸はトライツ網帶より2cm肛門側を3cm長切り出しホルマリン固定後、パラフィン包埋し、3μmの長さに薄切りし、HE染色を施行した。標本は顕微鏡下400倍で観察し、クリプト内腔が上部から底部まで完全に開口しているように見えるもの、即ち中心部で薄切りされたクリプトのみを数え、そのクリプト上にあるapoptosis(細胞自滅)とmitosis(分裂中細胞)の数を計算した。

EGCGは照射30日前より屠殺時まで、0.002%水溶液を飲用水として自由摂取させた。摂取量より計算された投与量は、平均3.0mg/kg/dayであった。対照群には、蒸留水を飲用水として摂取させた。

結果を第5表に示した。

ステアリン酸マグネシウム 2 g

以上をとり、結合剤として5%澱粉糊液を使用し、湿式法で顆粒を製し、これを打錠機により打錠して錠剤1000個を得た。

処方例2

EGCG50mgを注射用蒸留水20mlに溶かし、凍結乾燥して静脈注射剤とした。

[発明の効果]

本発明によれば、縮合型タンニン、とくに(-)エピガロカテキン、および(-)エピガロカテキン3-O-ガラレートを有効成分とする、極めて優れた放射線障害防護作用を有し、しかも毒性が低く、経口投与可能な放射線障害防護剤が提供される。

特許出願人 祐徳薬品工業株式会社

代理人 小堀 益